

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 41 27 522 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 41 27 522.5
㉔ Anmeldetag: 20. 8. 91
㉕ Offenlegungstag: 5. 3. 92

㉙ Int. Cl.⁵:
C 08 J 3/02
C 08 J 5/00
A 61 K 9/48
B 65 D 1/02
B 65 D 85/42
// C 08 J 5/00, C 08 L
1:00, 3:00, 5:00, 5:08,
29:04, 31:04, 31:08,
33:02, 35:00, 39:06,
89:00, C 08 J 3/12,
5/18.9/00

DE 41 27 522 A 1

㉓ Unionspriorität: ㉓ ㉓ ㉓
30.08.90 US 575463

㉗ Anmelder:
Warner-Lambert Co., Morris Plains, N.J., US

㉘ Vertreter:
Feiler, L., Dr.rer.nat.; Hänzel, W., Dipl.-Ing.;
Kottmann, D., Dipl.-Ing. Pat.-Anwälte, 8000 München

㉚ Erfinder:
Silbiger, Jakob, Dr., Basel, CH; Cole, Ewart Thomas,
Dr., Hofstetten, CH; Egli, Markus, Dr., Buchs, CH

㉛ Neue Masse mit einem hydrophilen Polymer und einem davon verschiedenen hydrophilen Material

㉜ Beschrieben wird eine zu Gegenständen merklicher Dimensionsstabilität und verbesserter Auflösungseigenschaften ausformbare Masse mit einem Medium und einer Phase, wobei das Medium in bezug auf die Phase als Dispersionsmedium und die Phase in gleicher Weise in bezug auf das Medium als disperse Phase wirkt, die Phase in der Masse in einer ausreichenden Konzentration vorhanden ist, um im Vergleich zur Auflösungsgeschwindigkeit von Gegenständen aus einer Masse ohne die betreffende Phase eine stärkere Auflösung von Gegenständen zu bewirken, das Medium aus einem verfestigten hydrophilen Polymerisat besteht und die Phase mindestens ein hydrophiles Material umfaßt, das in dem aus dem hydrophilen Polymerisat bestehenden Medium praktisch unlöslich ist.

DE 41 27 522 A 1

Die Erfindung betrifft Massen mit einem Dispersionsmedium in Form einer Schmelze aus einem hydrophilen Polymerisat und einer dispersen Phase in Form mindestens eines von dem hydrophilen Polymerisat verschiedenen hydrophilen, vorzugsweise hygroskopischen Materials. Die betreffenden Massen zeichnen sich durch verbesserte Auflösungseigenschaften aus. Die Ausdrücke "hydrophiles Polymerisat", "Dispersionsmedium", "disperse Phase", "hydrophiles Material" und "hygroskopisches Material" werden später noch definiert werden.

Es ist bekannt, daß zahlreiche hydrophile Polymerisate, die in trockenem Zustand, d. h. in Abwesenheit von Wasser, nicht aufgeschmolzen werden können und sich bei erhöhter Temperatur zersetzen, in Anwesenheit einer definierten Menge Wasser eine thermoplastische Schmelze bilden. Ein Beispiel für ein solches hydrophiles Polymerisat ist Gelatine. Es ist ferner bekannt, daß hydrophile Polymerisate, die in trockenem Zustand bei erhöhter Temperatur nicht aufschmelzen, bei diesen Temperaturen auch in Gegenwart definierter Mengen Wasser thermoplastische Schmelzen bilden.

Solche hydrophilen Polymerisate lassen sich bei erhöhter Temperatur zur Bildung einer Schmelze behandeln. Das Verfahren wird üblicherweise in einer Spritzgußvorrichtung oder einer Strangpresse durchgeführt. Das hydrophile Polymerisat wird durch den Trichter auf eine sich drehende, hin- und hergehende Schnecke gefördert. Das zugeführte Material bewegt sich längs der Schnecke in Richtung auf das Mundstück. Während des Verfahrens erhöht sich die Materialtemperatur durch Erwärmen mittels äußerer an der Außenseite des Zylinders vorgesehener Heizeinrichtungen und durch die Scherwirkung der Schnecke. Beginnend in der Zufuhrzone und weiter in der Druckzone, wird das teilchenförmige zugeführte Gut nach und nach aufgeschmolzen. Danach wird es durch die Dosierzone, in der eine Homogenisierung der Schmelze erfolgt, zum Ende der Schnecke gefördert. Das aufgeschmolzene Material am Mundstück kann dann durch Spritzguß oder Strangpressen oder nach irgendeinem zur Verarbeitung thermoplastischer Schmelzen bekannten Verfahren zu Formlingen verarbeitet werden.

Diese Behandlung ist aus der EP-A-00 90 600 bekannt.

Die erfindungsgemäß bevorzugten hydrophilen Polymerisate bestehen aus natürlich vorkommenden hydrophilen Polymerisaten und insbesondere Gelatine. Eine solche Gelatine erhält man vorzugsweise aus säure- oder alkalibehandeltem Ossein, säurebehandelter Schweineschwarte oder alkalibehandelter Rinderhaut. Derartige Gelatinesorten besitzen einen molaren Massebereich von 10 000 bis 2 000 000 g/mol oder einen molaren Massebereich von 10 000 bis 2 000 000 und 10 000 000 bis 20 000 000 g/mol. Solche Gelatinesorten sind bekannt.

Die Erfindung umfaßt jedoch auch noch andere (später noch zu nennende) hydrophile Polymerisate. Hydrophile Polymerisate sind Polymerisate mit molaren Massen von etwa 10^3 bis 10^7 g/mol mit funktionellen Gruppen in ihrem Rückgrat und/oder in ihren Seitenketten, die an einer Wasserstoffbindung teilzunehmen vermögen. Solche hydrophilen Polymerisate zeigen in ihrer Wasserabsorptionsisotherme im Temperaturbereich zwischen 0 und 200°C einen Wendepunkt nahe dem Wasseraktivitätspunkt bei 0,5.

Aus solchen hydrophilen Polymerisatschmelzen her-

gestellte Gegenstände lassen sich auf den verschiedensten Einsatzgebieten zur Anwendung bringen. Eine wichtige Eigenschaft ist die Fähigkeit solcher Gegenstände, Wasser aufzunehmen und zu zerfallen.

Aus vielen Gründen muß die Zerfallgeschwindigkeit hoch sein. Dies ist beispielsweise bei pharmazeutischen Behältnissen der Fall. Pharmazeutische Behältnisse in Form üblicher durch Tauchformen hergestellter Hartgelatinekapseln besitzen in der Regel eine Auflösungsdauer, die etwas kürzer ist als diejenige ähnlicher, jedoch durch Spritzguß hergestellter Behältnisse.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Auflösungsdauer von durch Spritzguß hergestellten Kapseln zu vermindern.

Gegenstand der Erfindung ist eine zu Gegenständen merklicher Dimensionsstabilität und verbesserter Auflösungseigenschaften ausformbare Masse in Form eines Mediums und einer Phase, wobei das Medium in bezug auf die Phase als Dispersionsmedium und die Phase in gleicher Weise in bezug auf das Medium als disperse Phase wirkt, die Phase in der Masse in einer ausreichenden Konzentration vorhanden ist, um im Vergleich zur Auflösungsgeschwindigkeit von Gegenständen aus einer Masse ohne die betreffende Phase eine stärkere Auflösung von Gegenständen zu bewirken, das Medium aus einem verfestigten hydrophilen Polymerisat besteht und die Phase mindestens ein hydrophiles Material umfaßt, das in dem aus dem hydrophilen Polymerisat bestehenden Medium praktisch unlöslich ist.

Die Masse kann die Form eines Pulvergemisches, seiner Bestandteile oder die Form einer Schmelze oder eine aus einer solchen Schmelze erhaltliche verfestigte Form, beispielsweise die Form fester Teilchen, z. B. von Granulaten, Pellets oder Pulvern, aufweisen. Diese Formen der erfindungsgemäßen neuen Massen sind vornehmlich als solche zur Herstellung erfindungsgemäßer (fertiger) Formlinge geeignet. Die Pulvergemische oder die genannten verfestigten Formen können in eine Schmelze überführt und aus dieser zu Formlingen verarbeitet werden.

Erfindungsgemäß werden insbesondere auch Formlinge aus der betreffenden Masse in Gestalt von Flaschen, Folien, Filmen, Verpackungsmaterialien, Rohren, Stäben, kaschierten Filmen, Säcken, Beuteln, Schaumstoffen, Granulaten, Pulvern und pharmazeutischen Behältern bereitgestellt.

Insbesondere dienen die erfindungsgemäßen Formlinge als Trägermaterialien für pharmazeutisch und veterinärmedizinisch aktive Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer zu Gegenständen merklicher Dimensionsstabilität und verbesserter Auflösungseigenschaften ausformbaren Masse, die aus einem Medium und einer Phase besteht, wobei das Medium in bezug auf die Phase als Dispersionsmedium und die Phase in gleicher Weise in bezug auf das Medium als disperse Phase wirkt, die Phase in der Masse in einer ausreichenden Konzentration vorhanden ist, um im Vergleich zur Auflösungsgeschwindigkeit von Gegenständen aus einer Masse ohne die betreffende Phase eine stärkere Auflösung von Gegenständen zu bewirken, das Medium aus einem verfestigten hydrophilen Polymerisat besteht und die Phase mindestens ein hydrophiles Material umfaßt, das in dem aus dem hydrophilen Polymerisat bestehenden Medium praktisch unlöslich ist, durch Erwärmen des hydrophilen Polymerisats auf eine Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes und der Einfriertemperatur des hydrophilen Polymerisats während einer zur

Schmelzebildung ausreichenden Zeit, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß das als die disperse Phase wirkende Material dem hydrophilen Polymerisat entweder vor, während oder nach der Schmelzebildung zugesetzt wird.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin auch noch ein Verfahren zum Ausformen der betreffenden Masse zu Formlingen durch Spritzguß, Blasformen, Strangpressen, Koextrudieren, Preßformen, Vakuumformen, Aufschäumen und Tiefziehen.

Die disperse Phase besteht vorzugsweise aus einem faserförmigen Polymerisat in Form eines Polysaccharids, vorzugsweise aus der Gruppe Cellulose, Chitin, Stärke oder Chitosan, die vorzugsweise vernetzt sind und bei denen einige der Hydroxylgruppen der vorhandenen Anhydroglukoseeinheiten substituiert sind. Andererseits kann die disperse Phase auch aus einem Polyvinylpyrrolidonpolymerisat bestehen.

Solche faserförmigen Polymerisate wurden Gelatine beim Tauchformverfahren zur Herstellung von Hartgelatinekapseln in einer Konzentration von bis zu 10% zugesetzt. Im Vergleich zu Kapseln, die in Abwesenheit solcher faserförmiger Polymerisate hergestellt wurden, ließ sich jedoch hierbei keine Zunahme in der Auflösungsgeschwindigkeit der Kapseln feststellen.

Es war folglich überraschend, daß solche faserförmigen Polymerisate bei Anwesenheit in niedriger Konzentration die Auflösungseigenschaften der verfestigten Schmelze erhöhen, obwohl das erfindungsgemäße Gemisch in Gegenwart von Wasser bei erhöhten Temperaturen und Drucken eine Schmelzebildung erfährt.

Unter den Ausdrücken "Dispersionsmedium" und "disperse Phase" ist folgendes zu verstehen: Die erfindungsgemäße Masse besteht aus einem Material in Form eines Mediums und einem Material in Form einer Phase. Es ist ein Erfordernis der vorliegenden Erfindung, daß das Medium mit der Phase bei gleichzeitiger Anwesenheit beider in der Masse unvollständig mischbar ist, d. h. daß die Phase in dem das Dispersionsmedium umfassenden Material dispergiert, jedoch nicht gelöst ist. Die Phase kann folglich gröbere Partikel oder Partikel geringerer Größe zur Bildung kolloidaler Systeme oder größere Teilchen, wenn sich diese bei ihrer Anwesenheit in der thermoplastischen Schmelze in ähnlicher Weise verhalten, beinhalten.

Unter dem Ausdruck "hydrophiles Material" ist ein wasserlösliches und in Wasser quellbares Material, d. h. ein Material, das bei Raumtemperatur mindestens 10, vorzugsweise mindestens 20 g Wasser pro 100 g Material aufzunehmen vermag, zu verstehen.

Unter dem Ausdruck "hygroskopisches Material" ist ein Material zu verstehen, das ohne weiteres bei Raumtemperatur Feuchtigkeit aus der Umgebung adsorbiert und/oder absorbiert und zurückhält, jedoch nicht in Folge Auflösung durch Adsorption, Absorption und/oder Rückhaltung der Feuchtigkeit verflüssigt wird. Ein solches Material kann Wasser in einer Menge von bis zum Tausendfachen seines Eigengewichts adsorbieren und/oder absorbieren und zurückhalten.

Der Ausdruck "hydrophiles Polymerisat" in der angegebenen Definition umfaßt, solange diese keine disperse Phase bieten, die folgenden Substanzen: Im wesentlichen wasserlösliche Polymerisate, beispielsweise tierische und pflanzliche Gelatinesorten, Proteine, wie Sonnenblumenprotein, Sojabohnenproteine, Baumwollsaat-Proteine, Erdnußproteine, Rapssaar-Proteine, acrylierte Proteine, im wesentliche wasserlösliche Polysaccharide, Alkylstärkederivate, Hydroxyalkylstärkederi-

vate und Hydroxyalkylalkylstärkederivate, wie Methylstärke, Hydroxymethylstärke, Hydroxyethylstärke, Hydroxypropylstärke, Hydroxyethylmethylstärke, Hydroxypropylmethylstärke, Hydroxybutylmethylstärke, Stärkeester und Hydroxyalkylstärkeester, wie Stärkeacetat, Phthalat, Hydroxypropylmethylstärkephthalat; Carboxyalkylstärkederivate, Carboxyalkylalkylstärkederivate, Alkylcellulosederivate, Hydroxyalkylcellulosederivate und Hydroxyalkylalkylcellulosederivate, wie Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxybutylmethylcellulose, Celluloseester und Hydroxyalkylcelluloseester, wie Celluloseacetatphthalat (CAP), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP); Carboxyalkylcellulosederivate, Carboxyalkylalkylcellulosederivate; Ester, wie Carboxymethylcellulose und der Alkalimetallsalze, wasserlösliche synthetische Polymerisate, wie Polyacrylsäuren und Polyacrylsäureester, Polymethacrylsäuren und Polymethacrylsäureester, Polyvinylalkohole, Polyvinylacetatphthalate (PVAP), Polycrotonsäuren, Polyitaconsäure, Polymaleinsäure; ferner phthalylierte Gelatine, vernetzte Gelatine, Schellack, Gelatinesuccinat, kationisch modifizierte Acrylate und Methacrylate mit beispielsweise einer tertiären oder quaternären Aminogruppe, z. B. der Diethylaminoethylgruppe, die gewünschtenfalls quatinisiert sein kann; sowie sonstige ähnliche Polymerisate, sofern sie im wesentlichen wasserlöslich sind.

Der Ausdruck "hydrophiles Polymerisat" steht für ein Polymerisat, das im wesentlichen wasserlöslich ist, d. h. bei Raumtemperatur pro 100 g Eigengewicht mindestens 50 g Wasser aufzunehmen vermag.

Wenn es sich bei dem hydrophilen Polymerisat nicht um Gelatine handelt und dieses lediglich mit Gelatine gemischt ist, reicht es aus, daß das hydrophile Polymerisat lediglich in Wasser quellbar ist, d. h. bei Raumtemperatur pro 100 g Eigengewicht mindestens 10 g Wasser aufnimmt. Ein solches zugemischtes hydrophiles Polymerisat darf jedoch keine von der Gelatine getrennte Phase bilden. Selbstverständlich kann man auch ein Gemisch dieser Polymerisate verwenden.

Wie bereits ausgeführt, werden Gelatine und teilweise in Salzform vorkommende Gelatine, wie sie auch beim Tauchformen von Hartgelatinekapseln verwendet werden, bevorzugt. Wenn andere hydrophile Polymerisate mit Gelatine gemischt werden, kann ein beliebiges Mischungsverhältnis eingehalten werden. Allgemein beträgt die Gelatinemenge mindestens 50, zweckmäßigerweise mindestens 70, vorzugsweise mindestens 90 Gewichtsprozent der Gesamtmasse.

Werden mit der Gelatine andere, im wesentlichen wasserlösliche Polymerisate gemischt, werden synthetische Polymerisate, wie Polyacrylsäuren, Polyacrylsäureester, Polymethacrylsäuren, Polymethacrylsäureester und Polyvinylalkohole bevorzugt.

Diese sonstigen, gegebenenfalls mitverwendbaren hydrophilen Polymerisate können in jeder beliebigen Menge zugesetzt werden. Bezogen auf das Trockengewicht der Masse beträgt die Zusatzmenge an den sonstigen hydrophilen Polymerisaten zweckmäßigerweise bis zu 50, vorzugsweise bis zu 30 Gewichtsprozent und liegt insbesondere innerhalb eines Gewichtsverhältnisses Gelatine/sonstiges hydrophiles Polymerisat von 90-97/10-3.

Der Wassergehalt einer solchen hydrophilen Polymerisat/-Wasser-Masse beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse etwa 1 bis 40, vorzugsweise etwa 5

bis 25%. Um jedoch mit dem Material nahe seinem Gleichgewichtswassergehalts, der sich einstellt, wenn es letztlich der freien Atmosphäre ausgesetzt wird, arbeiten zu können, sollte bei der Verarbeitung ein Wassergehalt von zweckmäßigerweise 8 bis 20, vorzugsweise 10 bis 16 Gewichtsprozent, berechnet auf die gesamte Masse, eingehalten werden.

Wenn beispielsweise die Gelatine lediglich 1 bis 8% Wasser enthält, kann es ratsam sein, hier zur leichteren Verarbeitung etwas Plastifizierungsmittel zuzusetzen. Dies sollte in analoger Weise auch bei den anderen hydrophilen Polymerisaten getan werden.

Bei von Gelatine verschiedenen hydrophilen Polymerisaten kann der Wassergehalt niedriger sein als zuvor angegeben. Dies gilt beispielsweise für einige der Cellulosederivate. Letztlich ist dies eine Frage einer experimentellen Optimierung. Diese Optimierung vermag der Fachmann ohne weiteres durch einfache Versuche zu ermitteln.

Das hydrophile Material der dispersen Phase besitzt einen Schmelzpunkt, der vorzugsweise über der Einfrieretemperatur des hydrophilen Polymerisats liegt und vorzugsweise eine Wasserabsorption bis zum Tausendfachen seines Eigengewichts zuläßt. Die genauen Mengen an durch das Material absorbiertem Wasser variieren entsprechend der Natur und Ionenstärke der wäßrigen Umgebung, in der es sich befindet. So vermindert sich beispielsweise die Menge an absorbiertem Wasser mit steigender Ionenstärke.

Das Material umfaßt ein Polymerisat von Glukoseeinheiten und wird vorzugsweise aus der Gruppe Cellulose, Chitin, Stärke und Chitosan ausgewählt.

Vorzugsweise sind mindestens einige der Hydroxylgruppen der an den Polymerisaten befindlichen Anhydroglukoseeinheiten substituiert, und zwar beispielsweise durch Carboxy, Carboxyalkyl, Sulfoalkyl und deren Salze sowie Dialkylaminoalkyl oder quaternären Derivaten hiervon. Solche Derivate sind beispielsweise Carboxymethylcellulose, Diethylaminoethylcellulose, Triethanolamincellulose, Polyethylenimincellulose und Carboxymethylstärke.

In bevorzugter Ausführungsform besteht die disperse Phase aus Verbindungen des angegebenen Typs, die intern vernetzt sind. Diese Polymerisate sind zweckmäßigerweise bis zu einem Substitutionsgrad zwischen 0,5 und 1,2, vorzugsweise 0,7 substituiert. Vorzugsweise sind diese Materialien strang- oder faserförmig und besitzen eine durchschnittliche Strang- oder Faserlänge von etwa 10 bis etwa 500, zweckmäßigerweise von etwa 20 bis etwa 300, vorzugsweise von etwa 20 bis 100 µm. Vorzugsweise sind die betreffenden Materialien so weit vernetzt, daß sie praktisch wasserunlöslich sind. Bevorzugte vernetzte Materialien sind vernetzte Carboxymethylstärken, intern vernetzte Carboxymethylcellulose und deren Salze sowie vernetzte Celluloseamine mit tertiären oder quaternären Aminogruppen.

Intern vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose ist in der US-National Formulary als Croscarmellose Sodium Type A, erhältlich von der FMC Corporation (Philadelphia, USA) unter der Handelsbezeichnung Ac-Di-Sol aufgelistet. Die durchschnittliche Strang- oder Fasergröße dieser vernetzten Carboxymethylcellulose beträgt etwa 70 bis etwa 80 µm. Sie wurde bislang in Konzentrationen zwischen 2 und 6% als Zerfallsmittel in durch trockenes Kaltverpressen hergestellten Tabletten und Kapseln verwendet. Ein Schmelzesystem in Form einer wasserhaltigen hydrophilen Polymerisatschmelze, bei deren Verarbeitung in der Regel Temperaturen zwi-

schen 90 und 180°C sowie hohe Drucke eingehalten werden, unterscheidet sich erheblich von üblichen bei Raumtemperatur unter Verwendung praktisch trockener Substanzen hergestellten pharmazeutischen Tabletten.

Das betreffende Material bildende, chemisch modifizierte geeignete Stärkederivate, wie Carboxymethylstärke oder Natriumstärkeglycolat, sind unter Handelsbezeichnungen, wie Explotab (Edward Mendell Company Incorporated, Carmel, New York) und Primojel (Generichem Corp., Little Falls, New Jersey) erhältlich. Die durchschnittliche Faser- oder Stranggröße dieser modifizierten Stärkederivate beträgt etwa 70 µm.

Ein weiteres als hydrophiles Material der dispersen Phase geeignetes Material ist mikrokristalline Cellulose, wie sie unter der Handelsbezeichnung Avicel PH-101 von der Fluka Chemie AG, Industriestrasse 25, CH 9470 Buchs, Schweiz, erhältlich ist. Die durchschnittliche Faser- oder Stranggröße dieser mikrokristallinen Cellulose reicht, je nach dem verwendeten Grad, von etwa 20 bis etwa 100 µm.

Ein weiteres als hydrophiles Material der dispersen Phase geeignetes Material ist ein vernetztes Polyvinylpyrrolidon, wie es unter der Handelsbezeichnung Polyplasdone XL von der GAF Corp., New York, oder unter der Handelsbezeichnung Kollidon vertrieben wird. Die durchschnittliche Faser- oder Stranggröße dieses Polyvinylpyrrolidons hängt von dem jeweils verwendeten Grad ab, typischerweise reicht sie von etwa 20 bis etwa 250 µm.

Als hydrophiles Material der dispersen Phase können ferner Pullulan oder Pullulanderivate, die in dem hydrophilen Polymerisat praktisch unlöslich sind oder darin durch Vernetzen oder Acetylieren praktisch unlöslich gemacht wurden, verwendet werden.

Das Pullulan oder dessen Derivat kann bis zu einem Substitutionsgrad zwischen etwa 0,5 und 1,0 substituiert sein.

Das hydrophile Material ist in der thermoplastischen Schmelze in einer Konzentration zwischen etwa 0,1 und 4 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gewicht der thermoplastischen Schmelze, enthalten. Vorzugsweise ist das betreffende Material in der thermoplastischen Schmelze in niedrigerer Konzentration zwischen etwa 0,3 und etwa 2 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gewicht der thermoplastischen Schmelze, enthalten. Insbesondere beträgt das Gewicht des in der thermoplastischen Schmelze enthaltenen Materials, bezogen auf das Schmelzegewicht, etwa 0,5 bis etwa 1,5 Gewichtsprozent.

Das hydrophile Polymerisat kann mit dem Material der dispersen Phase und gegebenenfalls sonstigen Zusätzen in beliebiger Reihenfolge gemischt werden. So kann man beispielsweise das hydrophile Polymerisat mit sämtlichen Zusätzen einschließlich des Materials mischen und dann erwärmen, um unter Entstrukturierung eine Schmelze zu bilden.

Die Korngröße des Ausgangsmaterials ist nicht kritisch, solange sie eine Verarbeitung in handelsüblichen Standardanlagen zuläßt.

Das hydrophile Polymerisat kann auch mit beliebigen Zusätzen gemischt, zunächst entstrukturiert und granuliert und dann zur Weiterverarbeitung mit dem hydrophilen Material der dispersen Phase gemischt werden.

Das hydrophile Polymerisat wird vorzugsweise mit den genannten Zusätzen und mit dem Material zu einem freifließenden und kontinuierlich weiterverarbeitbaren Pulver gemischt, entstrukturiert und entweder granu-

liert oder direkt zu einem Formling, beispielsweise einem pharmazeutischen Behälter, ausgeformt.

Das hydrophile Polymerisat und sämtliche Zusätze können in einem üblichen Mischer gemischt werden, wobei der Wassergehalt des hydrophilen Polymerisats innerhalb des angegebenen Bereiches liegt. Dieses Gemisch wird dann durch eine Strangpreßvorrichtung zur Herstellung von Granulaten oder Pellets als eine Art von weiterverarbeitbaren Formlingen laufen gelassen. Es ist jedoch auch möglich, das Granulieren zu vermeiden und die erhaltene Schmelze direkt unter Verwendung einer Abstromanlage zu pharmazeutischen Kapseln, sonstigen Behältern, Filmen, einschließlich blasgeformter Filme, Folien, Profilen, Röhren, Rohren, Schäumen oder sonstigen Formlingen zu verarbeiten. Die Folien können zum Tiefziehen verwendet werden.

Zur Bildung einer Schmelze aus der neuen erfindungsgemäßen Polymerisatmasse wird letztere in geeigneter Weise in einer Schnecke und einem Zylinder einer Strangpreßvorrichtung lange genug erwärmt, um einen Strukturabbau und eine Schmelzebildung zu bewirken. Je nach der Menge und den Arten an Zusätzen wird die Temperatur zweckmäßigerweise in einem Bereich von 50 bis 180, vorzugsweise 80 bis 130°C gehalten. Die genaue Temperatur hängt selbstverständlich auch von der Art des verwendeten hydrophilen Polymerisats ab. Zur Schmelzebildung wird die Masse vorzugsweise in einem geschlossenen Volumen erwärmt. Ein geschlossenes Volumen kann aus einem geschlossenen Gefäß oder aus dem durch die Versiegelungswirkung des noch nicht erschmolzenen zugeführten Materials, wie sie in der Schnecke und dem Zylinder einer Spritzguß- oder Strangpreßvorrichtung auftritt, geschaffenen Volumen bestehen. In diesem Sinne sind die Schnecke und der Zylinder einer Spritzguß- oder Strangpreßvorrichtung als geschlossenes Gefäß zu verstehen. In einem geschlossenen Gefäß auftretende Drücke entsprechen dem Wasserdampfdruck bei der eingehaltenen Temperatur, selbstverständlich können jedoch auch Drücke angewandt und/oder erzeugt werden, wie sie normalerweise in einer Schnecke und einem Zylinder üblich sind. Die bevorzugt angelegten und/oder erzeugten Drücke liegen in dem üblicherweise beim Strangpressen auftretenden Druckbereich und sind als solche bekannt. Sie reichen beispielsweise bis zu etwa $150 \cdot 10^5 \text{ N/m}^2$, zweckmäßigerweise bis zu etwa $75 \cdot 10^5 \text{ N/m}^2$ und insbesondere von etwa 5 bis etwa $50 \cdot 10^5 \text{ N/m}^2$. Die erhaltene entstrukturierte hydrophile Polymerisatmasse ist granuliert und zum Mischen mit dem weiteren Bestandteil im Rahmen des jeweils gewählten Misch- und Verarbeitungsverfahrens zur Herstellung des körnigen Gemischs des in dem Schneckenzyklus zuzuführenden Ausgangsmaterials bereit.

Die in der Schnecke und dem Zylinder erhaltene Schmelze kann jedoch auch direkt beispielsweise durch direkten Spritzguß in eine geeignete Form, d. h. direkt zu einem Endprodukt (wenn sämtliche erforderlichen Komponenten bereits vorhanden sind) weiterverarbeitet werden.

In der Schnecke wird das körnige Gemisch auf eine Temperatur im Bereich von etwa 50 bis 180, vorzugsweise von etwa 80 bis 130°C gehalten.

Die eingehaltenen Mindestdrücke, unter denen die Schmelzen gebildet werden, entsprechen den bei diesen Temperaturen auftretenden Wasserdampfdrücken. Das Verfahren wird aber, wie erläutert, in einem geschlossenen Volumen, d. h. in einem Bereich von Drücken, die — wie erläutert — beim Strangpressen auftreten oder im

Bereich von Drücken, wie sie beim Spritzguß benutzt werden, durchgeführt.

Bei der Herstellung von Formlingen durch Strangpressen arbeitet man vorzugsweise bei Drücken der angegebenen Größenordnung. Wenn die erfindungsgemäß bereitzustellende Schmelze durch Spritzguß verarbeitet wird, d. h. wenn im normalen Druckbereich beim Spritzguß gearbeitet wird, betragen diese Drücke etwa $100 \cdot 10^5 \text{ N/m}^2$ bis etwa $3000 \cdot 10^5 \text{ N/m}^2$, vorzugsweise etwa $400 \cdot 10^5$ bis etwa $2200 \cdot 10^5 \text{ N/m}^2$.

Das erfindungsgemäß als Ausgangsmaterial verwendete hydrophile Polymerisat kann mit den verschiedensten bekannten Zusätzen, beispielsweise Füllstoffen, Formtrennmitteln, Plastifizierungsmitteln, Stabilisatoren und/oder Färbemitteln gemischt werden.

Beispiele für Füllstoffe sind anorganische Füllstoffe, z. B. die Oxide von Magnesium, Aluminium, Silizium, Titan und dgl., Calciumcarbonat, zweckmäßigerweise in einem Konzentrationsbereich von etwa 1 bis 50 Gewichtsprozent, vorzugsweise etwa 2 bis etwa 10 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht sämtlicher Komponenten.

Es können auch andere bekannte Füllstoffe mitverwendet werden.

Beispiele für Schmiermittel sind die Stearate von Aluminium, Calcium, Magnesium und Zinn sowie Magnesiumsilikat, Silikone und dgl. Deren Konzentration beträgt, bezogen auf das Gewicht der gesamten Masse zweckmäßigerweise etwa 0,1 bis etwa 5, vorzugsweise etwa 0,1 bis etwa 3 Gewichtsprozent.

Beispiele für Plastifizierungsmittel sind niedrigmolekulare Poly(alkylenoxide), z. B. Poly(ethylenglykole), Poly(propylenglykole), Poly(ethylen-propylenglykole); organische Plastifizierungsmittel niedriger molarer Massen, z. B. Glycerin, Pentaerythrit, Glycerinmonoacetat, -diacetat oder -triacetat; Propylenglykol, Sorbit, Natriumdiethylsulfosuccinat, Triethylcitrat, Tributylcitrat und dgl. Deren Konzentration beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht sämtlicher Komponenten zweckmäßigerweise etwa 0,5 bis etwa 25, vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 10%.

Beispiele für Färbemittel sind die bekannten Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Färbemittel natürlicher Herkunft. Anorganische Pigmente werden bevorzugt. Beispiele hierfür sind die Oxide von Eisen oder Titan. Diese Oxide, die als solche bekannt sind, werden in einer Menge, bezogen auf das Gewicht sämtlicher Komponenten von etwa 0,001 bis etwa 10, vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 3% zugesetzt.

Die Summe an Plastifizierungsmittel und Wasser innerhalb der hydrophilen Komponente sollte vorzugsweise die für den Wassergehalt angegebenen Werte, beispielsweise etwa 40%, vorzugsweise etwa 30%, bezogen auf das Gewicht der jeweiligen Masse, d. h. die für den Wassergehalt angegebenen bevorzugten Werte, nicht übersteigen. Für den Fachmann dürfte es keine Schwierigkeiten bereiten, für die verschiedenen hydrophilen polymeren Materialien den optimalen Wasser- und Plastifizierungsmittelgehalt zu bestimmen.

Die Materialien können weiterhin Stabilisatoren, z. B. Antioxidantien und antimikrobielle Mittel, enthalten.

Die zuvor beschriebenen Materialien bilden beim Erwärmen und in einem geschlossenen Volumen, d. h. unter gesteuerten Bedingungen für den Wassergehalt und Druck, thermoplastische Schmelzen. Diese Schmelzen können wie übliche thermoplastische Materialien beispielsweise durch Spritzguß, Blasformen, Strangpressen und Koextrudieren (Stäbe-, Röhren- und Filmextrudie-

ren) sowie Druckformen zu bekannten Formlingen verarbeitet werden. Solche Formlinge sind beispielsweise Flaschen, Folien, Filme, Verpackungsmaterialien, Röhren, Stäbe, kaschierte Filme, Säcke, Beutel, Schäume, pharmazeutische Kapseln, Granulate oder Pulver.

Bevorzugt wird die Form eines durch Spritzguß hergestellten pharmazeutischen Trägers, z. B. einer Kapsel.

Die gemischten Materialien können auch als Trägermaterialien für aktive Substanzen verwendet werden. Sie können mit aktiven Bestandteilen, z. B. Arzneimitteln und/oder in der Landwirtschaft aktiven Verbindungen, z. B. Insektiziden oder Pestiziden, zur späteren Freigabe und Applikation dieser Bestandteile gemischt werden. Die erhaltenen extrudierten Materialien können granuliert oder zu feinen Pulvern verarbeitet werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher veranschaulichen.

Beispiel 1

100 Teile handelsüblicher Gelatine von 240 Bloom, auf einen Wassergehalt von 17 Gewichtsprozent eingestellt, werden intensiv mit 2 Teilen Ca-Stearat pro 100 Teile Gelatine und verschiedenen Konzentrationen (vgl. später) des Materials für die disperse Phase, nämlich Croscarmellose natrium in Form eines trockenen Pulvers derart gemischt, daß ein freifließendes Granulat erhalten wird. Die verwendeten Konzentrationen am croscarmellosen Natrium sind 1 Teil pro 100 Teile Gelatine, 2 Teile pro 100 Teile Gelatine bzw. 3 Teile pro 100 Teile Gelatine.

Die erhaltenen Granulate werden dann in den Trichter einer Schneckenextruder-Vorrichtung mit einer 18 mm Schnecke (L/D Verhältnis: Länge über Durchmesser-Verhältnis: 25, Arburg Allrounder 220-90-350) gefüllt.

Die Verarbeitungsbedingungen bei diesem Spritzgußversuch sind folgende:

Zylindertemperaturprofil:
 $T_b: 90^\circ\text{C}/T_m: 125^\circ\text{C}/T_e: 150^\circ\text{C}/T_g: 150^\circ\text{C}$
 Schneckengeschwindigkeit: 160 (upm)
 Spritzgußdauer: 0,2 s
 Zyklusdauer: 5 s

Die Spritzdrucke variieren von etwa 2000 bar bei dem Granulat ohne zugesetzte Croscarmellose bis etwa 2200 bar für das Granulat mit 3 Teilen Croscarmellose pro 100 Teile Gelatine.

Die verschiedenen Gelatinemassen werden unter Verwendung einer Form mit 4 Ausnehmungen zu Kapselkappen und -körperteilen ausgeformt.

Unter diesen Bedingungen erhält man kontinuierlich qualitativ hochwertige Gelatine-Kapseln. Die erhaltenen Kapselteile sind nicht weich und bei der Lagerung formhaltig.

Die Kapselbehälter werden mit identischen Rezepturen eines Paracetamolpulvers mit 85,4 Teilen Paracetamol, 2,5 Teilen Maisstärke, 11,7 Teilen mikrokristalliner Cellulose (Avicel) und 0,26 Teilen hydrierten Baumwollsaatöls gefüllt. Das Füllen der Behälter mit der Paracetamolrezeptur erfolgt mit Hilfe einer Bosch-Abfüllvorrichtung.

Die Auflösungsgeschwindigkeit von Paracetamol aus den Proben wird nach dem Standard USP-Testverfahren für Paracetamolkapseln ermittelt. Die Ergebnisse dieser Bestimmung sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt:

Tabelle 1

	% Paracetamol gelöst nach		
	15 min	30 min	45 min
5 Kapsel ohne disperse Phase	61	84	94
10 Kapsel mit 1% Croscarmellosenatrium als disperse Phase	62	91	95
15 Kapsel mit 2% Croscarmellosenatrium als disperse Phase	72	98	100

Beispiel 2

100 Teile einer handelsüblichen Gelatine von 240 Bloom, die auf einen Wassergehalt von 17% eingestellt war, werden gründlich mit 0,8 Teil eines trockenen Pulvermaterials für die disperse Phase gemischt, um ein freifließendes Granulat herzustellen.

Bei den Materialien für die disperse Phase handelt es sich um (a) Croscarmellosenatrium, (b) vernetztes Polyvinylpyrrolidon, (c) Carboxymethylcellulose, (d) Carboxymethylstärke und (e) mikrokristalline Cellulose (Avicel).

Die erhaltenen Granulate werden dann in den Trichter einer Schneckenextruder-Vorrichtung mit einer 22 mm Schnecke (L/D Verhältnis: Länge über Durchmesser-Verhältnis: 21, Arburg Allrounder 220-90-350) gefüllt.

Die Behandlungsbedingungen des Spritzgußversuchs sind folgende:

Zylindertemperaturprofil:
 $T_b: 90^\circ\text{C}/T_m: 155^\circ\text{C}/T_e: 160^\circ\text{C}/T_g: 160^\circ\text{C}$
 Schneckengeschwindigkeit: 250 (upm)
 Spritzgußdauer: 0,2 s
 Spritzgußdruck: 1850 bar
 Zyklusdauer: 8 s

Die verschiedenen Gelatinemassen werden unter Verwendung einer Form mit 8 Ausnehmungen zu Kapselkappen und -körperteilen ausgeformt.

Unter den angegebenen Bedingungen werden kontinuierlich qualitativ hochwertige Gelatine-Kapseln erhalten. Die erhaltenen Kapselteile sind nicht weich und bei der Lagerung formhaltig.

Die Kapseln zeigen sehr gute in-vitro-Auflösungseigenschaften. Darin sind sie Kapseln, die ohne Zugabe eines Materials für die disperse Phase hergestellt wurden, überlegen.

Beispiel 3

Beispiel 2 wird mit einer Gelatine von 240 Bloom und einem Wassergehalt von 15 Gewichtsprozent wiederholt. Zu 100 Teilen dieser Gelatine werden 0,85 Teil des Materials für die disperse Phase und 0,5 Teil Magnesiumstearat zugegeben, worauf das Ganze gründlich gemischt wird, um ein freifließendes Granulat zu erhalten. Die Behandlungsbedingungen sind folgende:

Zylindertemperaturprofil:

T_f : 90°C/ T_m : 155°C/ T_e : 160°C/ T_g : 160°C
 Schneckengeschwindigkeit: 250 (upm)
 Spritzgußdauer: 0,2 s
 Spritzgußdruck: 1800 bar
 Zyklusdauer: 8 s

Es wird dieselbe Form wie in Beispiel 2 verwendet. Unter den angegebenen Bedingungen erhält man kontinuierlich Präzisions-Gelatinekapseln hervorragender Qualität. Die Kapselkörper sind nicht weich und bei der Lagerung formhaltig.

Mit diesen Kapseln lassen sich sehr gute in-vitro-Auflösungseigenschaften sicherstellen.

Beispiel 4

100 Teile einer handelsüblichen Gelatine von 200 Bloom und eines Wassergehalts von 12% werden mit 8 Teilen Glycerin und einem Teil des in Beispiel 2 verwendeten Materials für die disperse Phase gemischt. Die verschiedenen Gelatinemischungen werden zur Herstellung von Hartgelatine-Kapselkörpern entsprechend Beispiel 2 einer Spritzgußvorrichtung zugefügt.

Die Verarbeitungsbedingungen sind folgende:

Zylindertemperaturprofil:
 T_f : 90°C/ T_m : 120°C/ T_e : 130°C/ T_g : 130°C
 Schneckengeschwindigkeit: 250 (upm)
 Spritzgußdauer: 0,2 s
 Spritzgußdruck: 1500 bar
 Zyklusdauer: 8 s

Es wird die in Beispiel 2 verwendete Form verwendet. Unter den angegebenen Bedingungen erhält man kontinuierlich qualitativ hervorragende Gelatine-kapseln aus gezeichneter Auflösungseigenschaften.

Beispiel 5

100 Teile einer handelsüblichen Gelatine von 150 Bloom und eines Wassergehalts von 12% werden mit 10 Teilen Glycerin und 2 Teilen des in Beispiel 1 verwendeten Materials für die disperse Phase gemischt, worauf das Ganze durch Spritzguß entsprechend Beispiel 3 zu Hartgelatine-kapseln verarbeitet wird.

Hierbei werden folgende Behandlungsbedingungen eingehalten:

Zylindertemperaturprofil:
 T_f : 90°C/ T_m : 110°C/ T_e : 120°C/ T_g : 120°C
 Schneckengeschwindigkeit: 250 (upm)
 Spritzgußdauer: 0,2 s
 Spritzgußdruck: 1400 bar
 Zyklusdauer: 9 s

Unter den angegebenen Bedingungen erhält man kontinuierlich qualitativ hervorragende Gelatine-kapseln ausgezeichneter Auflösungseigenschaften.

Beispiel 6

100 Teile einer handelsüblichen Gelatine von 150 Bloom und eines Wassergehalts von 12% werden einer Doppelschrauben-Strangpreßvorrichtung (Typ Warner & Pfleiderer) mit einer Geschwindigkeit von 5 kg/h zugeführt. An einem getrennten Einlaß wird ein 10 : 1-Gemisch von Monoglycerinacetat und Material für die disperse Phase mit einer Geschwindigkeit von 10 Teilen

pro h in den Extruder eingespeist. Die Temperaturen werden zwischen 90°C und 105°C gehalten.

Die verfestigte Schmelze wird granuliert. Aus dem erhaltenen Granulat werden Formlinge hergestellt.

Patentansprüche

1. Zu Gegenständen merklicher Dimensionsstabilität und verbesserter Auflösungseigenschaften ausformbare Masse in Form eines Mediums und einer Phase, wobei das Medium in bezug auf die Phase als Dispersionsmedium und die Phase in gleicher Weise in bezug auf das Medium als disperse Phase wirkt, die Phase in der Masse in einer ausreichenden Konzentration vorhanden ist, um im Vergleich zur Auflösungsgeschwindigkeit von Gegenständen aus einer Masse ohne die betreffende Phase eine stärkere Auflösung von Gegenständen zu bewirken, das Medium aus einem verfestigten hydrophilen Polymerisat besteht und die Phase mindestens ein hydrophiles Material umfaßt, das in dem aus dem hydrophilen Polymerisat bestehenden Medium praktisch unlöslich ist.

2. Masse nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Material ein hygroskopisches Material umfaßt.

3. Masse nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 oder 2 in Form eines pulverförmigen Gemisches aus seinen Bestandteilen, einer Schmelze oder einer aus der Schmelze erhältlichen verfestigten Form.

4. Masse nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form eines Granulats, eines Pellets oder eines Pulvers aus einer Schmelze.

5. Masse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymerisat aus der Gruppe im wesentlichen wasserlöslicher Polymerisate in Form tierischer oder pflanzlicher Gelatinesorten, Sonnenblumenprotein, Sojabohnenproteinen, Baumwollsaat-Proteinen, Erdnußproteinen, Rapssaat-Proteinen, acylierten Proteinen; im wesentlichen wasserlösliche Polysaccharide, Alkylstärkederivate, Hydroxyalkylstärkederivate und Hydroxyalkylalkylstärkederivate, Stärkeester und Hydroxyalkylstärkeester; Carboxyalkylstärkederivate, Carboxyalkylalkylstärkederivate; Alkylcellulosederivate, Hydroxyalkylcellulose- und Hydroxyalkylalkylcellulosederivate, Celluloseester und Hydroxyalkylcelluloseester; Carboxyalkylcellulosederivate, Carboxyalkylalkylcellulosederivate und deren Alkalimetallsalze, Polyacrylsäuren und Polyacrylsäureester, Polymethacrylsäuren und Polymethacrylsäureester, Polyvinylalkohole, Polyvinylacetat, Phthalate (PVAP), Polycrotonsäuren; Polyitaconsäuren, Polymaleinsäure; Phthaltylierte Gelatine, vernetzte Gelatine, Gelatinesuccinat, kationisch modifizierte Acrylate und Methacrylate mit einer tertiären oder quaternären Aminogruppe, die quaternisiert sein kann, ausgewählt ist, wobei gilt, daß das Polymerisat keine disperse Phase bildet.

6. Masse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymerisat aus Gelatine besteht.

7. Masse nach einem der Ansprüche 1 – 5, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymerisat aus Methylstärke, Hydroxymethylstärke, Hydroxyethylstärke, Hydroxypropylstärke, Hydroxyethyl-

methylstärke, Hydroxypropylmethylstärke, Hydroxybutylmethylstärke, Stärkeacetatphthalat und Hydroxypropylmethyl-Stärkephthalat, Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxybutylmethylcellulose, Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat ausgewählt ist.

8. Masse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich mindestens ein weiteres hydrophiles Polymerisat in einer Menge von bis zu 50 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gewicht der trockenen Komponenten der Masse zugesetzt enthält.

9. Masse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wassergehalt etwa 1 bis 40 Gewichtsprozent der gesamten Masse ausmacht.

10. Masse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Material der dispersen Phase einen Schmelzpunkt aufweist, der höher liegt als die Einfriertemperatur des hydrophilen Polymerisats.

11. Masse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Material Wasser in einer Menge von bis zum 1000fachen seines Eigengewichts absorbiert.

12. Masse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Material, bezogen auf das Gewicht der Masse, in einer Konzentration zwischen etwa 0,1 und etwa 4, zweckmäßigerweise zwischen etwa 0,1 und etwa 2, insbesondere zwischen etwa 0,3 und etwa 2, vorzugsweise zwischen etwa 0,5 und etwa 1,5 Gewichtsprozent vorhanden ist.

13. Masse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Material ein Polysaccharid in Form von Cellulose, Chitin, Chitosan und Stärke umfaßt.

14. Masse nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysaccharid substituiert ist.

15. Masse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysaccharid durch Carboxy, Carboxyalkyl oder deren Salze, Sulfoalkyl oder deren Salze, Dialkylaminoalkyl oder deren quaternäre Derivate substituiert ist.

16. Masse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysaccharid aus Carboxymethylcellulose, Diethylaminoethylcellulose, Triethanolamincellulose, Polyethylenimincellulose und Carboxymethylstärke ausgewählt ist.

17. Masse nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysaccharid strang- oder faserförmig ist und eine Länge von etwa 10 bis etwa 500, zweckmäßigerweise etwa 20 bis etwa 300, vorzugsweise etwa 20 bis etwa 100 µm aufweist.

18. Masse nach einem der Ansprüche 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysaccharid vernetzt ist.

19. Masse nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysaccharid aus vernetzter Carboxymethylstärke und deren Salzen, intern vernetzter Carboxymethylcellulose und deren Salzen und Celluloseaminen mit tertiären oder quaternären Aminogruppen ausgewählt ist.

20. Masse nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysaccharid aus einem Pullulan oder Pullulanderivat besteht.

21. Masse nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß das Pullulan oder sein Derivat bis zu einem Substitutionsgrad zwischen 0,5 und 1,2 substituiert ist.

22. Masse nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Material aus intern vernetztem Polyvinylpyrrolidon oder einem Salz desselben besteht.

23. Masse nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere Zusätze, einschließlich Füllstoffen, Formtrennmitteln, Plastifizierungsmitteln, Stabilisatoren und Färbemitteln enthält.

24. Formlinge merklicher Dimensionsstabilität und verbesserter Auflösungseigenschaften aus einer Masse in Form eines Mediums und einer Phase, wobei das Medium in bezug auf die Phase als Dispersionsmedium und die Phase in gleicher Weise in bezug auf das Medium als disperse Phase wirkt, die Phase in der Masse in einer ausreichenden Konzentration vorhanden ist, um im Vergleich zur Auflösungsgeschwindigkeit von Gegenständen aus einer Masse ohne die betreffende Phase eine stärkere Auflösung von Gegenständen zu bewirken, das Medium aus einem verfestigten hydrophilen Polymerisat besteht und die Phase mindestens ein hydrophiles Material umfaßt, das in dem aus dem hydrophilen Polymerisat bestehenden Medium praktisch unlöslich ist.

25. Gegenstand, hergestellt aus einer Masse nach einem der Ansprüche 1 bis 23.

26. Gegenstand nach Anspruch 25 in Form einer pharmazeutischen Kapsel.

27. Verfahren zur Herstellung einer zu Gegenständen merklicher Dimensionsstabilität und verbesserter Auflösungseigenschaften ausformbaren Masse, die aus einem Medium und einer Phase besteht, wobei das Medium in bezug auf die Phase als Dispersionsmedium und die Phase in gleicher Weise in bezug auf das Medium als disperse Phase wirkt, die Phase in der Masse in einer ausreichenden Konzentration vorhanden ist, um im Vergleich zur Auflösungsgeschwindigkeit von Gegenständen aus einer Masse ohne die betreffende Phase eine stärkere Auflösung von Gegenständen zu bewirken, das Medium aus einem verfestigten hydrophilen Polymerisat besteht und die Phase mindestens ein hydrophiles Material umfaßt, das in dem aus dem hydrophilen Polymerisat bestehenden Medium praktisch unlöslich ist, durch Erwärmen des hydrophilen Polymerisats auf eine Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes und der Einfriertemperatur des hydrophilen Polymerisats während einer zu einem Strukturabbau ausreichenden Zeit, dadurch gekennzeichnet, daß das als die disperse Phase wirkende Material dem hydrophilen Polymerisat entweder vor, während oder nach der Schmelzbildung zugesetzt wird.

28. Verfahren nach dem vorhergehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Polymerisat aus Gelatine besteht.

29. Verfahren zum Ausformen der Masse nach einem der Ansprüche 1 bis 23 unter gesteuerten Wasser- und Druckbedingungen durch Spritzguß, Blasformen, Strangpressen, Koextrudieren, Druckfor-

men, Vakuumformen, Thermoformen und Schäumen.

30. Gegenstand, erhalten nach dem Verfahren gemäß Anspruch 29.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

— Leerseite —